

Epilepsia e Gravidez

Revisão da casuística da Consulta de Medicina Materno-Fetal

Diana Granado Marques

Orientadora: Dra. Luísa Pinto

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Ano lectivo 2015-2016

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Resumo:

Introdução: A epilepsia afecta 0,5% da população e 0,3 a 0,7% das gravidezes ocorrem em mulheres com epilepsia, sendo o seu acompanhamento clínico um desafio. Com este estudo pretendemos comparar a experiência da nossa consulta de medicina materno-fetal com o descrito na literatura.

Material e métodos: Foram analisadas retrospectivamente 56 gestações em 43 mulheres com epilepsia entre Março/2006 e Janeiro/2016. Para tal, foram recolhidos dados demográficos e dados relativos ao curso da doença e às complicações obstétricas e perinatais, através da consulta de processo clínicos.

Resultados: Dezoito (32,14%) gravidezes foram planeadas, sendo que destas 100% estiveram sob monoterapia e 94,4% não tiveram exposição a valproato. Doze grávidas (21,4%) suspenderam a medicação durante a gravidez e 24 (42,9%) tiveram crises durante a gravidez, das quais 11 (45,8%) tinham tido crises nos 3 meses pré-concepção. Registámos 2 casos (3,6%) de HTA transitória da gravidez, 4 (7,1%) de hemorragia na gravidez e 3 (5,4%) no pós-parto, 5 (8,9%) partos pré-termo, 9 (20,5%) cesarianas, 11 recém-nascidos (25,0%) leves para a idade gestacional e 7 (15,9%) malformações: Síndrome de Arnold-Chiari; tetralogia de Fallot, hipertrofia biventricular ligeira, 2 pequenas comunicações interventriculares, 1 microcefalia e 1 retrognatismo.

Conclusão: Este estudo reforça a importância do planeamento e acompanhamento clínico da gestação em mulheres com epilepsia. Apesar do número reduzido de gestações analisadas, a maioria dos resultados está de acordo com o descrito na literatura.

Abstract:

Introduction: Epilepsy affects 0.5% of the population and 0.3 to 0.7% of pregnancies occur in women with epilepsy, making their clinical follow-up a challenge. In this study we intend to compare the experience of our maternal-fetal medicine outpatient unit to that described in the literature.

Methods: We retrospectively analysed 56 pregnancies in 43 women with epilepsy between March/2006 and January/2016. We collected demographic data and data related to the course of the disease and to obstetric and perinatal complications from medical records.

Results: Eighteen (32.14%) pregnancies were planned, and of these 100% underwent monotherapy and 94.4% were not exposed to valproate. Twelve women (21.4%) discontinued medication during pregnancy and 24 (42.9%) had seizures during pregnancy, of which 11 (45.8%) had had seizures in the 3 months before conception. We documented 2 cases (3.6%) of transient hypertension of pregnancy, 4 (7.1%) of bleeding during pregnancy and 3 (5.4%) of postpartum hemorrhage, 5 (8.9%) preterm births, 9 (20.5%) cesarean sections, 11 infants (25.0%) small for gestational age and 7 (15.9%) malformations: Arnold-Chiari Syndrome; tetralogy of Fallot, mild biventricular hypertrophy, 2 small interventricular communication, 1 microcephaly and 1 retrognathism.

Conclusion: This study reinforces the importance of planning and of close clinical surveillance of pregnancies in women with epilepsy. Despite the low number of pregnancies examined, most results are in accordance to literature reports

Abreviaturas:

AIG: Adequado para a Idade Gestacional

CIV: Comunicação Interventricular

CMMF: Consulta de Medicina Materno-Fetal

DIU: Dispositivo Intra-Uterino

DTN: Defeitos do Tubo Neural

GIG: Grande para a Idade Gestacional

HTA: Hipertensão Arterial

IA: Índice de Apgar

LIG: Leve para a Idade Gestacional

NI: Não há informação disponível

PPT: Parto Pré-Termo

RCF: Restrição de Crescimento Fetal

RN: Recém-nascido(s)

UCIP: Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos

Introdução

A epilepsia é uma doença neurológica que afecta 0,5% da população¹⁻³, sendo que 0,3 a 0,7% das gestações ocorrem em mulheres com epilepsia⁴⁻⁷ e que aproximadamente 0,4% das gestantes são expostas a antiepilépticos¹.

A vigilância clínica de uma mulher com epilepsia deve começar antes da gravidez³. Já que cerca de 50% das gestações não são planeadas⁸, os médicos devem informar estas mulheres em idade fértil dos efeitos teratogénicos dos antiepilépticos^{1,3,8} e garantir contracepção eficaz³, uma vez que parte das gestações não planeadas se devem a interacção dos antiepilépticos com os contraceptivos orais^{3,9,10}.

Após a decisão de engravidar, o aconselhamento pré-concepcional tem uma importância extrema e é essencial para o bom controlo das crises durante a gravidez^{5,9,11,12}. Este controlo é importante porque, para além dos efeitos deletérios da crise para a mulher, as crises tónico-clónicas prolongadas parecem estar associadas a alterações metabólicas, hipóxia temporária ou mesmo morte fetal, embora nem todos os estudos sejam concordantes⁷.

Um bom controlo das crises passa pela optimização da terapêutica^{3,9,11}, que é outro aspecto essencial do aconselhamento pré-concepcional, reduzindo a dose de antiepilépticos para a dose mínima eficaz^{3,5,13}, evitando, se possível, fármacos como o valproato de sódio^{3,14} e a politerapia¹¹, de modo a minimizar o risco teratogénico^{3,5}.

Estudos no passado referiram que a epilepsia *per se* conferia um maior risco de malformações, mas vários trabalhos vieram contradizer estes resultados, acreditando-se actualmente que o efeito da epilepsia na taxa de malformações é indeterminado mas mínimo^{10,11,15}. Em vez disto, os efeitos teratogénicos relacionam-se com a exposição aos antiepilépticos^{3,9,11,16-18}, verificando-se uma incidência de malformações 2 a 4 vezes superior à da população geral (4-9% vs. 1-3%)¹⁹⁻²³. No entanto, as taxas mais elevadas são registadas com o valproato de sódio^{16,18,21,23} e são dose-dependente^{10,24}, tendo os novos antiepilépticos, como a lamotrigina, taxas de malformações comparáveis às da população em geral^{3,16,23}.

As malformações mais associadas aos antiepilépticos são: fenda labial e palatina, malformações cardíacas, defeitos do tubo neural, anomalias do esqueleto e

hipospádias^{3,19,23,24}. O valproato é o único antiepiléptico associado a atraso do neurodesenvolvimento e a autismo^{1,25}.

A suplementação com ácido fólico^{3,5,9,11} em altas doses (4-5 mg/dia) desde o mês anterior à concepção e durante todo o primeiro trimestre^{3,11} é essencial para diminuir o risco de defeitos do tubo neural^{23,26}.

Outro aspecto fundamental do aconselhamento pré-concepcional é a determinação do melhor *timing* para engravidar face ao grau de controlo da doença. O principal factor preditivo de ocorrência de crises durante a gravidez é o tempo livre de crises na pré-concepção^{13,24}. A maioria das mulheres sem crises no ano anterior à concepção mantém-se sem crises durante toda a gravidez^{13,27}, sendo recomendado estar pelo menos 6 a 9 meses sem crises antes de engravidar^{3,28}.

Apesar de mais de 95% das mulheres com epilepsia que engravidam terem filhos saudáveis^{3,10,12,23}, estas gestações devem ser acompanhadas num centro terciário.

Já durante a gravidez, a maioria das mulheres com epilepsia mantém a mesma frequência das crises (44,3-72%). No entanto, em 8-20% esta diminui e em 19-38,3% aumenta^{3,29,30}, devendo-se este aumento em parte à auto-descontinuação dos antiepilépticos por receio dos efeitos teratogénicos^{5,8}.

Devido às alterações farmacocinéticas ocorridas durante a gestação, a dose de antiepilépticos tem muitas vezes de ser aumentada⁵, sendo recomendado pela Liga Internacional contra a Epilepsia o doseamento do antiepiléptico por forma a manter os níveis séricos iguais aos pré-concepcionais^{3,13}.

Vários estudos referem que as mulheres com epilepsia têm maior incidência de complicações obstétricas como HTA transitória da gravidez, hemorragia ante e pós-parto, aborto espontâneo, parto pré-termo e cesariana^{5,11,15,20,31}, embora haja também estudos que refutem estas hipóteses^{3,10,12,28,32}. Os filhos destas mulheres têm maior taxa de baixo peso ao nascer^{3,5,9,11,20,24,31} e de morte perinatal⁹ e a mortalidade materna é também 10 vezes superior relativamente às grávidas em geral (0,1% vs. 0,011%)^{4,31}.

Nas mulheres com epilepsia está também descrita maior incidência de depressão quer durante a gravidez, quer no pós-parto^{6,33}.

Por todos estes motivos, o acompanhamento clínico das gestações destas mulheres constitui um desafio. No presente estudo pretendemos avaliar a realidade das mulheres com epilepsia seguidas na consulta de medicina materno-fetal do Hospital de Santa Maria, de modo a analisar se os dados deste hospital terciário estão de acordo com o descrito na literatura.

Material e Métodos

Foi consultada a base de dados informática da Consulta de Medicina Materno Fetal do Hospital de Santa Maria (Centro Hospitalar Lisboa Norte), tendo sido identificadas 58 gestações com a codificação de epilepsia entre Setembro de 2010 e Janeiro de 2016. Estas 58 gestações correspondiam a 52 mulheres, cujos processos clínicos foram analisados. Não foi possível encontrar 3 processos. Através dos 49 processos foi possível analisar um total de 63 gravidezes: 55 entre 2010 e 2016 e 8 entre Março de 2006 e Setembro de 2010, os quais não se encontravam na base de dados informática (ver *Figura 1 – Anexos*).

No caso das gestações sem registo da consulta de revisão de parto, foram analisados os processos do bloco de partos, por forma a completar a informação.

Foram excluídas: 2 gestações por ainda se encontrarem em curso, 4 grávidas sem o diagnóstico clínico de epilepsia ainda que estivessem codificadas na base de dados como tal e 1 gestação em que a grávida foi seguida sempre em meio extra-hospital, tendo apenas realizado amniocentese através da CMMF.

Assim, foram incluídas um total de 56 gestações em 43 mulheres com epilepsia, sendo que não foi possível aceder à informação relativa ao parto em 8 destas gravidezes.

Foram recolhidos dados demográficos e dados relativos ao curso da doença e às complicações obstétricas e perinatais. Os RN foram classificados em LIG, AIG ou GIG de acordo as curvas de percentil de Cunha e colaboradores³⁴.

Os dados foram analisados com recurso ao IMB SPSS[®] Statistics, versão 23.

Resultados

A idade média das mulheres foi de $28,39 \pm 6,158$ anos (17-39 anos), sendo 40 (71,4%) leucodérmicas, 14 (25,0%) melanodérmicas, 1 (1,8%) brasileira e 1 (1,8%) de etnia

cigana. Vinte e quatro (42,9%) eram primigestas, 25 (44,6%) já tinham tido pelo menos um aborto e 37 (66,1%) eram nulíparas (ver *Tabela 1*).

Apenas 21 (37,5%) referiram fazer contracepção anteriormente, das quais 8 (14,3%) contraceptivos orais combinado; 10 (17,9%) método de barreira; 1 (1,8%) cerazette; 1 dispositivo intra-uterino e 1 Implanon. Apenas foi possível aferir que a gravidez foi planeada em 18 (32,14%) e só 7 (12,5%) fizeram consulta pré-concepcional. A maioria fez profilaxia com ácido fólico no período periconcepcional (67,9%).

A idade média do diagnóstico da epilepsia foi de $16,98 \pm 7,548$ anos (5-32 anos), sendo o tempo médio de evolução da doença de $11,04 \pm 8,266$ anos aquando a gravidez. Vinte (35,7%) tinham epilepsia generalizada, das quais 4 (7,1%) ausências, e 15 (26,8%) crises focais (destas, 3 gestações corresponderam a uma grávida com epilepsia secundária a tumor glial benigno estável (5,4%)).

Uma mulher (1,8%) esteve sem medicação durante toda a gravidez, 47 (83,9%) estiveram sob monoterapia e 8 (14,3%) sob politerapia. O fármaco mais utilizado foi a carbamazepina, em 31 gravidezes (55,4%) e 16 (28,6%) gestações foram expostas a valproato de sódio.

Em 3 casos (5,4%) ajustou-se a medicação antes da gravidez e em 14 (25%) durante a gravidez. Doze grávidas (21,4%) suspenderam a medicação durante a gravidez, a maioria quando soube que estava grávida e apenas uma por aconselhamento médico, sendo que 6 (50%) destas tiveram crises durante a gravidez.

No total, 28 (50%) mulheres mantiveram-se sem crises durante a gravidez, 24 (42,9%) tiveram crises, das quais 13 (54,2%) mais de 5 crises. Sete (29,2%), quatro (16,7%) e três (12,5%) mulheres tiveram, respectivamente, crises apenas no 1º, 2º ou 3º trimestre. Quatro (16,7%) tiveram crises nos 3 trimestres.

Das grávidas que não tiveram crises durante a gravidez, 19 (67,9%) não tinham crises há mais de 1 ano e nenhuma tinha tido crises nos últimos 3 meses. Das grávidas com crises durante a gravidez, 4 (16,7%) não tinham crises há mais de 1 ano, sendo que 11 (45,8%) tinham tido a última crise menos de 3 meses antes de engravidar. Das 7 mulheres que tiveram consulta pré-concepcional, 4 não tiveram crises, 2 tiveram 1 crise e 1 teve várias crises de ausências.

Nas mulheres cuja gravidez foi planeada (ver *Tabela 2*) houve uma menor percentagem de mulheres sem história de qualquer método contraceptivo no passado (27,8% vs. 50%), maior percentagem de antiepiléptico em monoterapia durante a gestação (100% vs. 60%), maior número de mulheres sem exposição a valproato (94,4% vs. 40%), mas aparentemente mais crises (55,5% vs. 30%) e igual necessidade de ajuste da medicação durante a gravidez (22,2% vs. 20%).

Registaram-se sintomas depressivos em 5 grávidas (8,9%).

Não se verificou nenhum caso de pré-eclâmpsia, 2 mulheres (3,6%) tiveram HTA transitória da gravidez, 4 (7,1%) hemorragia na gravidez, 3 (5,4%) hemorragia pós-parto e 2 (3,6%) diagnóstico de RCF.

Quatro gestações terminaram em aborto – três espontâneos e uma interrupção médica da gravidez às 15 semanas por causa materna. A idade gestacional média na altura do parto foi de $38,70 \pm 2,04$ semanas (32-41,14 semanas), registando-se 5 (8,9%) partos pré-termo e 39 (69,6%) partos de termo (sem informação relativamente a 8 partos).

Dos 44 partos registados, 20 (45,5%) foram eutócicos, 6 (13,6%) com fórceps, 9 (20,5%) com ventosa e 9 (20,5%) cesarianas – incluindo uma às 32 e outra às 33 semanas. Registaram-se duas mulheres com crise durante o parto: uma durante a cesariana, em mulher com várias crises durante o 3º trimestre, por não ter tomado a medicação; e outra num parto eutócico, em grávida sob terapêutica que apenas teve crises no 1º trimestre.

Relativamente aos dados dos RN, o peso médio ao nascer foi de $3002,05 \pm 568,592$ gramas (990-3815g), sendo que 11 (25,0%) eram leves para a idade gestacional (LIG) e 32 (72,7%) adequados para a idade gestacional. Apenas 1 RN (2,3%) teve Índice de Apgar ao 5º minuto inferior a 7.

Quanto às malformações detectadas em ecografia ou aparentes à nascença, conta-se 1 Síndrome de Arnold-Chiari; 4 defeitos cardíacos, dos quais uma Tetralogia de Fallot, uma hipertrofia biventricular ligeira e duas pequenas comunicações interventriculares; 1 microcefalia e 1 retrognatismo.

Cinco RN foram admitidos na UCIP (1 com Síndrome de Arnold-Chiari, 1 com Tetralogia de Fallot, 1 por icterícia neonatal e 2 por grande prematuridade (32 e 33 semanas)). Não se registou mortalidade materna ou neonatal.

Tabela 1: Dados das gestações em mulheres com epilepsia incluídas.

Idade^a	28,39±6,158	Terapêutica (n=56):	
Raça (n=56):	<i>n</i> (%)	-Sem terapêutica	1 (1,8%)
-Leucodérmica	40 (71,4%)	-Monoterapia	47 (83,9%)
-Melanodérmica	14 (25,0%)	- Carbamazepina(CBZ)	27 (48,2%)
-Brasileira	1 (1,8%)	- Valproato (VPA)	9 (16,1%)
-Cigana	1 (1,8%)	- Levetiracetam	4 (7,1%)
Gestações (n=56):		- Fenitoína	4 (7,1%)
-1	24 (42,9%)	- Lamotrigina	2 (3,6%)
-2	15 (26,8%)	- Fenobarbital	1 (1,8%)
-3	11 (19,6%)	-Politerapia	8 (14,3%)
-≥4	6 (10,8%)	- CBZ + Levetiracetam	1 (1,8%)
Paridade (n=56):		- CBZ + VPA	3 (5,4%)
-0	37 (66,1%)	- VPA + Levetiracetam	3 (5,4%)
-1	15 (26,8%)	- VPA + Topiramato	1 (1,8%)
-2	4 (7,1%)	Ajustes da medicação (n=56):	
Abortos anteriores (n=56):		-Antes da gravidez	3 (5,4 %)
-0	31 (55,4%)	-Durante a gravidez	14 (25,0%)
-1	17 (30,4%)	-Suspendeu durante a gravidez	12 (21,4%)
-2	5 (8,9%)	Crises durante a gestação (n=56):	
-3	0 (0%)	-Sem crises	28 (50,0%)
-≥4	3 (5,4%)	-Com crises:	24 (42,9%)
Contraceção anterior (n=56):		-1	7 (29,2%)
-Contraceptivo oral combinado	8 (14,3%)	-2	3 (12,5%)
-Barreira	10 (17,9%)	-3	1 (4,2%)
-Cerazette	1 (1,8%)	-4	0 (0,0%)
-Dispositivo Intra-uterino	1 (1,8%)	-≥5	13 (54,2%)
-Implanon	1 (1,8%)	-NI	4 (7,1%)
-Não	17 (30,4%)	Trimestre em que ocorreu a crise (n=24):	
-NI	18 (32,1%)	- 1º Trimestre	7 (29,2%)
Gravidez planejada (n=56):		- 2º Trimestre	4 (16,7%)
-Sim	18 (32,14%)	- 3º Trimestre	3 (12,5%)
-Não	10 (17,9%)	- 1º e 2º Trimestre	2 (8,3%)
-NI	28 (50,0%)	- 1º e 3º Trimestre	1 (4,2%)
Consulta Pré-concepcional (n=56):		- 2º e 3º Trimestre	3 (12,5%)
-Sim	7 (12,5%)	-1º, 2º e 3º Trimestres	4 (16,7%)
-Só de genética	1 (1,8%)	Tempo livre de crises antes da gravidez	
-Não	48 (85,7%)	- Nas gravidezes sem crises (n=28):	
Profilaxia com Ácido Fólico (n=56):		->5 anos	6 (21,4%)
-Período periconcepcional	38 (67,9%)	-3-5 anos	4 (14,3%)
-Só no 2º trimestre	3 (5,4%)	-1-3 anos	9 (32,1%)
-Não	4 (7,1%)	-3-12 meses	3 (10,7%)
-NI	11 (19,6%)	-<3 meses	0 (0,0%)
Idade diagnóstico epilepsia (anos) ^a	16,98±7,548	-NI	6 (21,4%)
Duração da doença (anos) ^a	11,04±8,266		
Tipo de epilepsia (n=56):			
-Generalizada	20 (35,7%)		
-Focal	15 (26,8%)		
-NI	21 (37,5%)		

- Nas gravidezes com crises (n=24):	
->5 anos	2 (8,3%)
-3-5 anos	0 (0,0%)
-1-3 anos	2 (8,3%)
-3-12 meses	1 (4,2%)
-<3 meses	11 (45,8%)
-inaugural	1 (4,2%)
-NI	7 (29,2%)

Depressão na Gravidez (n=56):	
-Sim	5 (8,9%)
-Não	46 (82,1%)
-NI	5 (8,9%)

Complicações obstétricas (n=56):	
-Pré-eclâmpsia	0 (0,0%)
-HTA transitória da gravidez	2 (3,6%)
-Hemorragia na gravidez	4 (7,1%)
-Hemorragia pós parto	3 (5,4%)
-Outra	5 (8,9%)
-Diabetes Gestacional	4 (7,1%)
-RCF	2 (3,6%)

Desfecho da gravidez (n=56):	
-Aborto	4 (7,1%)
-Parto Pré-termo	5 (8,9%)
-Parto Termo	39 (69,6%)
-NI	8 (14,3%)

Idade Gestacional no parto (semanas)^a	38,70±2,04
---	------------

Tipo de parto (n=44):	
-Eutócico	20 (45,5%)
-Fórceps	6 (13,6%)
-Ventosa	9 (20,5%)
-Cesariana	9 (20,5%)

Crises durante o parto (n=44):	
-Sim	2 (4,5%)
-Não	40 (90,9%)
-NI	2 (4,5%)

Peso ao nascer (n=44):	
-Média (gramas) ^a	3002,05± 568,592
-LIG (P<10)	11 (25,0%)
-AIG (P10-90)	32 (72,7%)
-GIG (P>90)	0 (0,0%)
-NI	1 (2,3%)

Índice Apgar ao 5º min (n=44):	
-≤7	1 (2,3%)
-≥8	42 (85,5%)
-NI	1 (2,3%)

Malformações (n=44):	
-Fenda labial/ palatina	0 (0,0%)
-Defeitos cardíacos	4 (9,1%)
-Defeitos do tubo neural	1 (2,3%)
-Hipospádia	0 (0,0%)
-Defeitos do esqueleto	0 (0,0%)
-Outras	2 (4,5%)
-Microcefalia	1 (2,3%)
-Retrognatismo	1 (2,3%)

Transferência do RN para UCIP (n=44):	5 (11,4%)
--	-----------

Morte neonatal	0 (0%)
Morte materna	0 (0%)

Abreviaturas: NI: Não há informação disponível; HTA: Hipertensão arterial; RCF: Restrição de crescimento fetal; LIG: Leve para a Idade Gestacional; AIG: Adequado para a Idade Gestacional; GIG: Grande para a Idade Gestacional; RN: Recém-nascido; UCIP: Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos.

^a Valores dados por média ± SD

Tabela 2: Comparação dos resultados nas gravidezes planejadas vs. não planejadas.

	Planeada	Não planeada	NI
Total	18	10	28
Sem contracepção anterior	5 (27,8%)	5 (50%)	7 (25,0%)
Monoterapia	18 (100%)	6 (60%)	22 (78,6%)
Sem exposição a valproato	17 (94,4%)	4 (40%)	9 (32,14%)
Presença de crises	10 (55,5%)	3 (30%)	11 (39,3%)
Ajuste medicação durante gravidez	4 (22,2%)	2 (20%)	8 (28,6%)

Discussão

Está largamente descrita na literatura a importância de planejar a gravidez, sobretudo em mulheres com patologia. Na nossa população em 50% das mulheres não foi possível aferir essa informação, tornando difícil apurar se a percentagem foi ou não semelhante às 50% de gestações não planeadas descritas na literatura⁸.

Para evitar gestações não desejadas e não planeadas é importante investir numa contracepção eficaz e, de facto, nas gravidezes não desejadas houve uma maior percentagem de mulheres que não fazia contracepção anteriormente. No entanto, há que ter em conta que a toma de contracepção hormonal nas doses usadas para a população em geral pode ser insuficiente para a mulher com epilepsia a tomar antiepilépticos indutores enzimáticos^{3,10}. Na nossa população, uma das gestações não planeadas deveu-se a falência do Implanon em mulher medicada com valproato de sódio, que não é um indutor enzimático, pelo que, provavelmente, esta falência não estará relacionada com este aspecto. O que está preconizado nestas mulheres é o uso de DIU preferencialmente com levonorgestrel (apenas 1 mulher tinha usado DIU antes de decidir engravidar), a injeção com acetato de medroxiprogesterona, a utilização de método de barreira (usado por 17,9% da nossa população) ou o uso de dose superior de contraceptivos orais (50µg etinilestradiol)^{3,9,10}, embora esta alta dose não garanta eficácia completa e tenha riscos associados¹⁰.

O controlo das crises durante a gestação é muito importante e vários autores identificam como factores desencadeantes as flutuações hormonais, o stress, as alterações do sono, alterações farmacocinéticas e a baixa adesão à terapêutica por medo dos efeitos teratogénicos^{3,13}.

Vários autores tentaram quantificar o número de mulheres que suspende a toma da medicação antes de engravidar ou quando descobre que está grávida: Lee e colaboradores referem que 58% ponderava parar a medicação antes de engravidar⁸; Vajda e colaboradores mencionam que 41,9% suspendeu a medicação pouco antes da gravidez¹⁴, e na nossa população 21,4% suspenderam a medicação durante a gravidez, a maioria quando soube que estava grávida, tendo já passado o período em que o antiepiléptico tem efeito teratogénico⁸. Este reduzido número de suspensão face aos outros estudos poderá dever-se ao facto de muitas mulheres que descontinuaram a medicação não afirmarem tê-lo feito⁸ e, deste modo, estar a ser subestimado.

Está também descrito na literatura que, nas gravidezes planeadas é possível interromper o antiepiléptico durante o 1º trimestre de modo a evitar os efeitos teratogénicos⁵ e na nossa população tal verificou-se numa mulher.

Campbell e colaboradores descrevem uma tendência ao longo dos anos para uma diminuição na percentagem de grávidas expostas a valproato ou carbamazepina – de 71,2% em 2006 para cerca de 57,8% em 2014 – em favor de antiepilépticos mais recentes²³. Na nossa população, a percentagem de mulheres exposta a um destes fármacos foi de 78,6%, sendo que a carbamazepina foi, de longe, o fármaco mais prescrito.

No entanto, é preconizado que se o valproato for o mais eficaz para aquela mulher deve ser ponderado o risco/benefício e devem ser tentadas doses menores (500-600mg/d)³⁵. Em geral, quando se descobre que uma mulher está grávida e toma valproato, não se deve mudar logo de antiepiléptico³⁵: inclusivamente, se a mulher tiver epilepsia activa no ano anterior à gravidez, o risco teratogénico para o feto é ultrapassado pela melhoria no controlo das crises¹⁴.

A percentagem de mulheres que se mantiveram sem crises durante toda a gravidez foi de 50%, inferior ao valor de 66,6% obtido por Battino e colaboradores²⁷.

Tal como referido em vários estudos, o tempo livre de crises pré-concepção é um factor decisivo para a ocorrência de crises durante a gravidez^{13,24,27}, sendo que vários autores dividem entre tempo livre de crises superior e inferior a um ano^{13,14}. Se avaliarmos os dados destas 56 gravidezes com base nessa divisão (ver *Tabela 3*), 82,6% das mulheres livres de crises há mais de um ano não tiveram crises durante a gravidez (valor semelhante aos 78,8% obtidos por Reisinger e colaboradores¹³) e das que tinham tido crises no último ano, 80% teve crises durante a gravidez, valor também semelhante aos 79.2% obtidos por Vajda e colaboradores¹⁴. Todas as mulheres que tinham tido crises nos últimos 3 meses tiveram crises durante a gravidez. Tudo isto reforça a importância de se obter um bom controlo das crises antes da gravidez, indo ao encontro das orientações de aguardar 6 a 9 meses livres de crises antes de engravidar^{3,28}.

Comparando o impacto de planear uma gravidez nesta população com os resultados obtidos por Abe e colaboradores⁵, nas mulheres cuja gravidez foi planeada houve, em ambos os grupos, uma maior percentagem de monoterapia (100% contra 60% vs. 80%

Tabela 3: Comparação do tempo livre de crises antes da gravidez e a presença de crises durante a gravidez*.

Tempo livre de crises	Nº ♀	Nº ♀ com crises	Tempo livre de crises	Nº ♀	Nº ♀ com crises	Nº ♀ sem crises
>5 anos	8	2 (25,0%)	> 1 ano	23	4 (17,4%)	19 (82,6%)
3-5 anos	4	0 (0,0%)				
1-3 anos	11	2 (18,2%)				
3-12 meses	4	1 (25,0%)	< 1 ano	15	12 (80,0%)	3 (20,0%)
<3 meses	11	11 (100%)				
Inaugural	1	1 (100%)	Inaugural	1	1 (100%)	0 (0,0%)
NI	13	7 (53,8%)	NI	13	7 (53,8%)	6 (46,2%)

* relativo às 52 mulheres sobre as quais há informação sobre a presença ou ausência de crises

Legenda: ♀: mulheres.

contra 61%⁵) e maior quantidade de mulheres sem exposição a valproato (94,4% contra 40% vs. 77% contra 56%⁵). No entanto, na nossa população registou-se maior número de crises nas gravidezes planeadas (55,5% vs. 30%) o que vai contra o descrito na literatura (16% vs. 35%⁵) e que provavelmente se deve ao reduzido número de grávidas avaliadas. A mesma razão pode explicar o facto de nesta população ter havido igual necessidade de ajuste da medicação durante a gravidez nas gestações planeadas e não planeadas (22,2 vs. 20%) indo contra o descrito por Abe e colaboradores, que referem uma menor necessidade deste ajuste (24% vs. 41%)⁵.

Vários artigos referem uma maior prevalência de HTA, hemorragia na gravidez e pós-parto, aborto, parto pré-termo e cesariana^{5,11,15,20,31} embora haja estudos contraditórios, o que leva a que todos estes resultados sejam de momento considerados inconclusivos^{3,10,12,28}. Richmond e colaboradores relataram não haver diferença nas complicações obstétricas, excepto um aumento estatisticamente significativo na HTA transitória da gravidez (11,4% nas grávidas com epilepsia vs. 8,2% na população em geral) e uma tendência para maior taxa de cesarianas nas grávidas com epilepsia (24,2% vs. 20,5%), tendo os restantes resultados valores semelhantes à população em geral³². Comparando as complicações obstétricas da nossa população com a amostra de Richmond e colaboradores, na nossa série houve menos pré-eclâmpsias (0% vs.

4,4%³²), menos HTA transitória na gravidez (3,6% vs. 11,4%³²), menos hemorragia na gravidez (7,1% vs. 11,8%³²), menos partos pré-termo (8,9% vs. 10,8%³²) e menor taxa de cesarianas (20,5% vs 24,2%³²), inclusivamente uma taxa de cesarianas equivalente à do grupo controlo desse estudo. Estudos mais recentes, como o de Borthen e colaboradores referem taxas de cesarianas inferiores (19,1% nas grávidas com epilepsia vs. 14,3% na população em geral)³⁶. Quanto à hemorragia pós-parto, comparando com o estudo de Borthen e colaboradores, na nossa série verificou-se uma menor percentagem (5,4% vs. 16,2%³⁶).

Os RN destas mulheres têm maior taxa de baixo peso^{3,5,9,11,20,24,31}, o que é concordante com os resultados da nossa população em que 2 (3,6%) tiveram diagnóstico de RCF e um total de 11 RN (25%) eram LIG, valor superior ao descrito por Viinikainen e colaboradores (17,3%)¹².

Embora a literatura descreva um baixo Índice de Apgar (IA) nos RN das mulheres com epilepsia⁵, nesta população apenas 1 (2,3%) tinha ao 5º minuto um IA inferior a 7. Estes resultados estão de acordo com os resultados de Borthen e colaboradores que descreveram uma percentagem de 1,9% de RN de mulheres epiléticas com IA menor que 7 ao 5º minuto versus 1,7% na população em geral³⁶, e portanto também de acordo com outros estudos que consideram a diminuição do IA inconclusiva^{3,28}.

Está descrito que o parto é um dos momentos que despoleta mais crises^{3,7}, manifestando-se em 3,5% das mulheres com epilepsia³, valor semelhante ao da nossa população – 4,5%. Uma das crises convulsivas da nossa população poderá ser explicada pelo esquecimento da toma do antiepiléptico e a outra pela privação de sono, ansiedade e hiperventilação durante o trabalho de parto, estando todos estes factores descritos como factores desencadeantes³. Nas mulheres com epilepsia recomenda-se o parto por via vaginal^{3,10}, com um acesso endovenoso sempre permeável, a manutenção dos antiepilépticos e, se possível, evitando a hiperventilação e a exaustão da mãe³.

O potencial teratogénico dos antiepilépticos é sobejamente conhecido e descrito na literatura^{3,9,11,16–18}, sendo o antiepiléptico mais associado a malformações o valproato de sódio⁵ que está associado a DTN, fenda palatina, defeitos genito-urinários, defeitos do esqueleto e cardíacos²³. Das 7 malformações descritas na nossa população, 4 foram em RN de mães expostas a valproato: Síndrome de Arnold Chiari (em mulher polimedicada com levetiracetam e valproato, em dose não registada, e sem profilaxia com ácido

fólico); microcefalia e retrognatismo (em mulheres medicadas com valproato 1000mg/d e 1500 mg/d, respectivamente, e com profilaxia com ácido fólico); e CIV (em mulher polimedicada com carbamazepina 600mg/d e valproato 1500mg/d).

Também associados a defeitos cardíacos estão a carbamazepina e o fenobarbital^{3,23}. Ambos os RN com CIV foram expostos a carbamazepina (um em mulher em politerapia com valproato, descrito acima, e outro em mulher em monoterapia com carbamazepina 800mg/d). O único RN exposto a fenobarbital desenvolveu uma hipertrofia biventricular ligeira e a dose foi aumentada durante a gravidez (de 50mg/d para 100mg/d) por ocorrência de múltiplas crises epiléticas.

O RN com tetralogia de Fallot foi exposto a lamotrigina, tendo havido a necessidade de aumentar progressivamente a dose deste fármaco devido ao mau controlo das crises durante toda a gravidez (de 300mg/d para 450mg/d e depois para 500mg/d). Este mau controlo de crises e necessidade de aumentar a dose de lamotrigina durante a gravidez está também descrito na literatura, devendo-se principalmente a alterações farmacocinéticas¹³. No entanto, a lamotrigina não está associada a aumento do risco de malformações⁸, pelo que esta malformação pode não estar relacionada com esta exposição.

Uma malformação congénita representa uma anomalia numa estrutura embrionária presente ao nascimento ou descoberta nas primeiras 6 semanas de vida²³. Neste estudo apenas foram tidas em conta malformações detectadas por ecografia e malformações aparentes na altura do parto, pelo que é possível que existam malformações diagnosticadas posteriormente que desconhecemos.

A taxa de malformações nesta população foi de 15,9% (7/44) o que é manifestamente superior ao descrito na literatura, possivelmente devido ao reduzido número de gestações analisadas. A taxa de malformações de todos os antiepiléticos está descrita como sendo 4-9%^{20,22,23} e a taxa de malformações de 15,9% só se aproxima das taxas de malformações descritas para o valproato isoladamente de 15-16,8%^{16,18}.

Embora esteja descrito um aumento da mortalidade perinatal⁹ e da mortalidade materna^{4,31}, não se registaram quaisquer destes eventos na nossa série. De qualquer modo, o número reduzido de gestações analisadas não permite avaliar correctamente estas variáveis.

Está também descrito que as mulheres com epilepsia têm mais frequentemente depressão e ansiedade³³, sendo a depressão a doença psiquiátrica mais associada à epilepsia com prevalência entre 20 e 70%⁶. Nesta população registaram-se sintomas depressivos em 5 grávidas (8,9%), ficando muito aquém dos 20-70% descritos na literatura. Possivelmente será um tema não abordado em consulta, pelo que pode ser subdiagnosticado.

Conclusão

Com este estudo conseguimos avaliar, numa única população, vários parâmetros relacionadas com epilepsia e gravidez descritos na literatura.

A nossa série permite reforçar a ideia de que é importante que a gravidez de mulheres com epilepsia seja planeada e acompanhada em centro terciário, ilustrando também a importância de haver um bom controlo das crises antes e durante a gravidez.

Sendo este um estudo retrospectivo e observacional, apenas permite observar tendências para levantar hipóteses. No geral, os nossos resultados estão de acordo com os dados descritos na literatura. No entanto, há várias variáveis em que tal não se verificou, registando-se um menor número de mulheres a suspender a medicação; menor percentagem de mulheres sem crises durante a gravidez; igual necessidade de ajuste da medicação nas gravidezes planeadas e não planeadas; e uma maior percentagem de malformações e de RN LIG. O reduzido número de gestações e o facto de muitos processos estarem preenchidos de modo incompleto, limita a análise destes dados e o possível levantamento de hipóteses de investigação.

Uma vez que nesta área não é ética a realização de ensaios clínicos aleatorizados, a validação de várias hipóteses levantadas por estudos anteriores torna-se limitada. Uma alternativa seria criar estudos prospectivos observacionais a nível nacional, determinando à partida os dados que devem sempre constar no processo, permitindo assim uma avaliação futura mais completa.

Bibliografia

1. Bromley, R. *et al.* Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane database Syst. Rev.* **10**, CD010236 (2014).
2. Helbig, I., Scheffer, I. E., Mulley, J. C. & Berkovic, S. F. Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. *Lancet Neurol.* **7**, 231–245 (2008).
3. Ahmed, R., Apen, K. & Endean, C. Epilepsy in Pregnancy - A collaborative team effort of obstetricians, neurologists and primary care physicians for a successful outcome. *Aust. Fam. Physician* **43**, 112–116 (2014).
4. Edey, S., Moran, N. & Nashef, L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* **55**, 72–74 (2014).
5. Abe, K. *et al.* Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. *Seizure* **23**, 112–116 (2014).
6. Reiter, S. F., Veiby, G., Daltveit, A.-K., Engelsen, B. a & Gilhus, N. E. Psychiatric comorbidity and social aspects in pregnant women with epilepsy - The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Epilepsy Behav.* **29**, 379–85 (2013).
7. Ozdemir, O. *et al.* The effects of a history of seizures during pregnancy on umbilical arterial blood gas values in pregnant women with epilepsy. *J. Turkish Ger. Gynecol. Assoc.* **15**, 135–139 (2014).
8. Lee, S. M. *et al.* Pregnancy-related knowledge, risk perception, and reproductive decision making of women with epilepsy in Korea. *Seizure* **22**, 834–839 (2013).
9. McGrath, A., Sharpe, L., Lah, S. & Parratt, K. Pregnancy-related knowledge and information needs of women with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav.* **31**, 246–55 (2014).
10. Aguglia, U. *et al.* Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium. *Epilepsia* **50**, 7–23 (2009).

11. Cassina, M. *et al.* Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: Teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod. Toxicol.* **39**, 50–57 (2013).
12. Viinikainen, K., Heinonen, S., Eriksson, K. & Kälviäinen, R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* **47**, 186–192 (2006).
13. Reisinger, T. L., Newman, M., Loring, D. W., Pennell, P. B. & Meador, K. J. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* **29**, 13–18 (2013).
14. Vajda, F. J. E., O'Brien, T. J., Graham, J., Lander, C. M. & Eadie, M. J. The outcomes of pregnancy in women with untreated epilepsy. *Seizure* **24**, 77–81 (2015).
15. Veiby, G., Daltveit, A. K., Engelsen, B. A. & Gilhus, N. E. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* **50**, 2130–2139 (2009).
16. Campbell, E. *et al.* Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia* **54**, 165–171 (2013).
17. Vajda, F. J. E. *et al.* Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia* **54**, 181–186 (2013).
18. Tomson, T. & Battino, D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Seizure* **17**, 166–171 (2008).
19. Castilla-Puentes, R. *et al.* Topiramate monotherapy use in women with and without epilepsy: Pregnancy and neonatal outcomes. *Epilepsy Res.* **108**, 717–724 (2014).
20. Vanya, M., Arva-Nagy, N., Szili, K., Szok, D. & Bártfai, G. Effects Of Maternal Epilepsy And Antiepileptic Therapy In Women During Pregnancy. *Ideggyógyászati Szle.* **68**, 105–12 (2015).
21. Morrow, J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **77**, 193–198 (2006).

22. Begum, S., Sarma, S. P. & Thomas, S. V. Malformation in index pregnancy in women with epilepsy is not followed by recurrence in subsequent pregnancy. *Epilepsia* **54**, 163–167 (2013).
23. Campbell, E. *et al.* Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 1029–1034 (2014).
24. Harden, C. L. Pregnancy and Epilepsy. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* **20**, 60–79 (2014).
25. Wood, A. G. *et al.* Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia* **56**, 1047–1055 (2015).
26. Romigi, A., Placidi, F. & Izzi, F. Folic Acid Supplements During Pregnancy in Specific Clinical Settings: What Do We Know About Epilepsy? *JAMA Pediatr.* **169**, 506–507 (2015).
27. Battino, D. *et al.* Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* **54**, 1621–1627 (2013).
28. Harden, C. L. *et al.* Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology As. *Neurology* **73**, 126–32 (2009).
29. La Neve, A. *et al.* Prospective, case-control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy. *Neurol. Sci.* **36**, 79–83 (2015).
30. Ozdemir, O., Sari, M. E., Kurt, A., Sakar, V. S. & Atalay, C. R. Pregnancy outcome of 149 pregnancies in women with epilepsy: Experience from a tertiary care hospital. *Interv. Med. Appl. Sci.* **7**, 108–113 (2015).
31. Viale, L. *et al.* Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* **386**, 1845–1852 (2015).
32. Richmond, J. R., Krishnamoorthy, P., Andermann, E. & Benjamin, A. Epilepsy

- and pregnancy: An obstetric perspective. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **190**, 371–379 (2004).
33. Bjørk, M. H. *et al.* Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: A prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia* **56**, 28–39 (2015).
 34. Cunha, M., Marques, A., Carreiro, H. & Machado, C. Percentis do peso de nascimento para a idade gestacional , numa população de recém-nascidos. *Acta Pediátrica Port.* **38**, 187–93 (2007).
 35. Tomson, T. *et al.* Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* **56**, 1006–1019 (2015).
 36. Borthen, I., Eide, M. G., Daltveit, A. K. & Gilhus, N. E. Delivery outcome of women with epilepsy: A population-based cohort study. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* **117**, 1537–1543 (2010).

Anexos

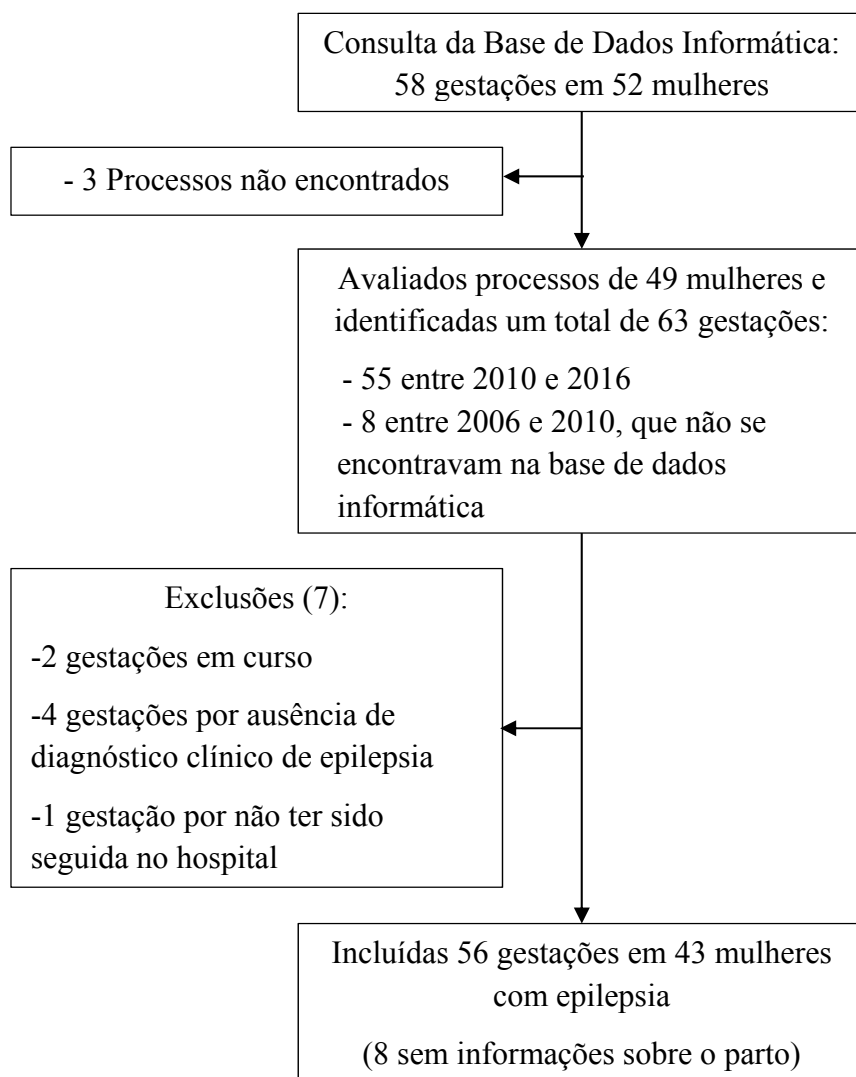


Figura 1 - Métodos